



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09301963 A**

(43) Date of publication of application: **25 . 11 . 97**

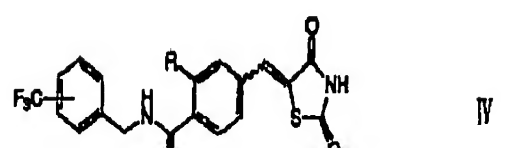
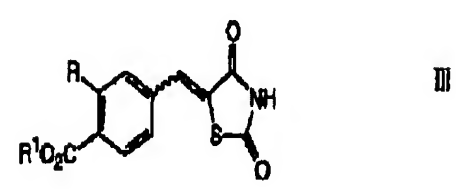
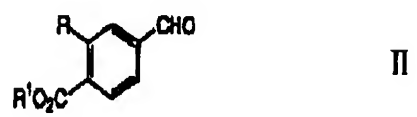
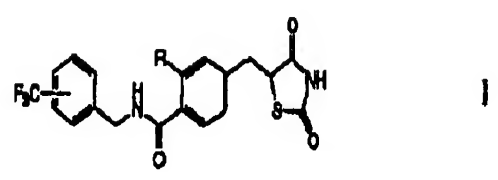
<p>(51) Int. Cl</p> <p><b>C07D277/34</b></p> <p><b>A61K 31/425</b></p> <p><b>A61K 31/425</b></p>	
<p>(21) Application number: <b>08147935</b></p> <p>(22) Date of filing: <b>17 . 05 . 96</b></p>	<p>(71) Applicant: <b>KYORIN PHARMACEUT CO LTD</b></p> <p>(72) Inventor: <b>KINOSHITA SUSUMU</b>  <b>NOMURA MASAHIRO</b>  <b>AWANO KATSUYA</b>  <b>MURAKAMI KOJI</b>  <b>TSUNODA MASAKI</b></p>

(54) **N-BENZYL DIOXO THIAZOLIDINYL BENZAMIDE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having an excellent blood sugar lowering effect and a lipid lowering effect, and also a high safety, and useful for improving diabetes mellitus e.g. non-insulin dependent type diabetes mellitus and hyperlipidemia.

SOLUTION: This N-benzyl dioxothiazolidinyl benzamide derivative is a compound of formula I (R is H or a 1-3C alkoxy) or salt thereof, e.g. N-(2-trifluoromethylbenzyl)-4-(2,4-dioxothiazolin-5-yl) methylbenzamide. The compound of the formula I is obtained by reacting 2,4-dioxothiazolidine with a compound of formula II to obtain a compound of formula III, hydrolyzing the compound, then reacting with trifluoromethylbenzylamine to obtain a compound of formula IV and then reducing the obtained compound.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-301963

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 277/34

A 6 1 K 31/425

識別記号

庁内整理番号

F I

C 0 7 D 277/34

A 6 1 K 31/425

ADN

ADP

技術表示箇所

ADN

ADP

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平8-147935

(22) 出願日

平成8年(1996)5月17日

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72) 発明者 木下 進

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3-10-10

(72) 発明者 野村 昌弘

栃木県下都賀郡野木町友沼6095

(72) 発明者 栗野 勝也

栃木県小山市喜沢352-22

(72) 発明者 村上 浩二

栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレ

シーン野木ハイランズ704

(74) 代理人 弁理士 箕浦 清

最終頁に続く

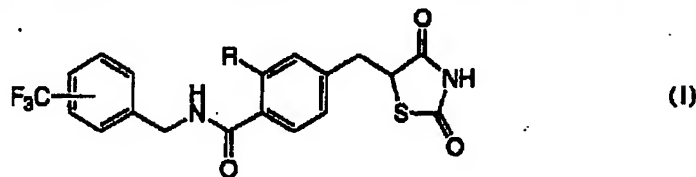
(54) 【発明の名称】 N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 インスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用と脂質低下作用を有する新規なN-ベンジルジオキ

ソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法を提供する。

【解決手段】 一般式(1)

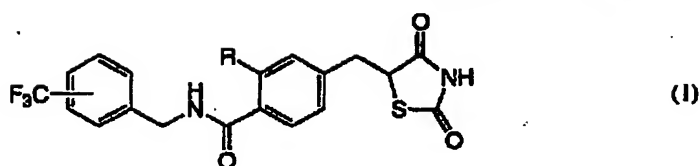


[式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を示す] で表されることを特徴とするN-ベンジルジオキ

チアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法。

【特許請求の範囲】

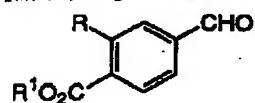
【請求項1】 一般式(1)



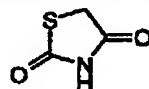
〔式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を示す〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

〔式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～4の低級アルキル基を示す〕で表される化合物に式(3)

【請求項2】 一般式(2)



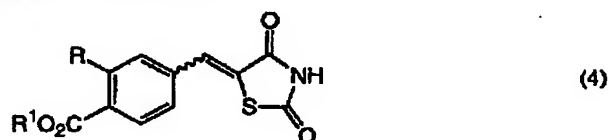
10



(3)

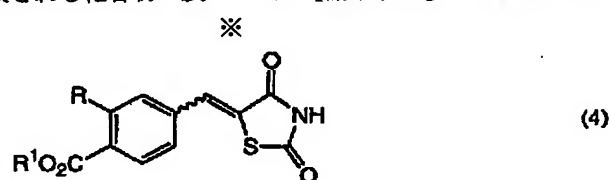
で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(4)

〔式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基 \*



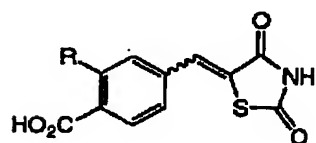
〔式中、R、R<sup>1</sup>は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

※【請求項3】 一般式(4)

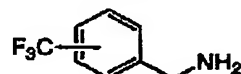


〔式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を、R<sup>1</sup>は炭素数1～4の低級アルキル基を示す〕で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式(5)

★〔式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を示す。〕で表される化合物に一般式(6)



30



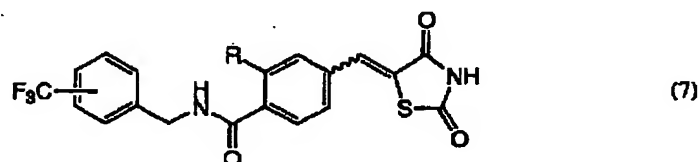
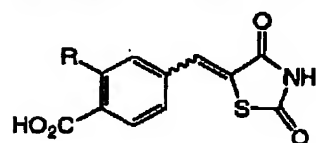
(6)

で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(7)

〔式中、Rは前述の通り〕で表される化合物の製造法。

【請求項4】 一般式(5)

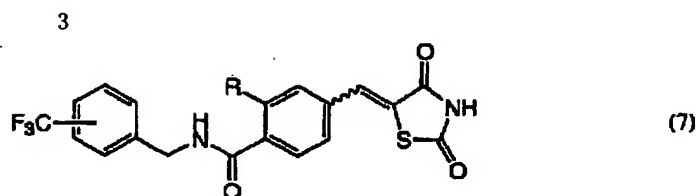
★



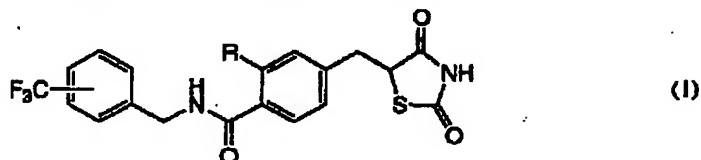
〔式中、Rは前述の通り〕で表される化合物の製造法。

【請求項5】 一般式(7)

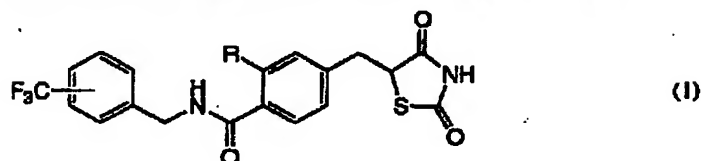
(3)



[式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を\* \*示す。]を還元することを特徴とする一般式(1)



[式中、Rは前述の通り]で表される化合物の製造法。※ ※【請求項6】 一般式(1)



[式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を示す]で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖降下薬。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病及び高脂血症を改善する新規なN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】従来より経口糖尿病治療薬としては、ビグアナイド系及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながらビグアナイド系化合物では、乳酸アシドーシスあるいは低血糖を、スルホニルウレア系化合物では重篤かつ遅延性の低血糖を引き起こし、その副作用が問題となっており、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の出現が望まれている。またチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体のあるものが血糖低下及び血中脂質低下作用を示すことが知られているが(Journal of Medicinal Chemistry, 第35巻.P.1853 (1992)、特開平★40

★1-272573号公報)、前者は中間のベンゼン環を介してチアゾリジン-2, 4-ジオン環とパラ位置換の芳香環がオキサゾール環であり、後者は結合がスルホンアミドである等、本発明化合物であるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体とは構造的に異なるものである。

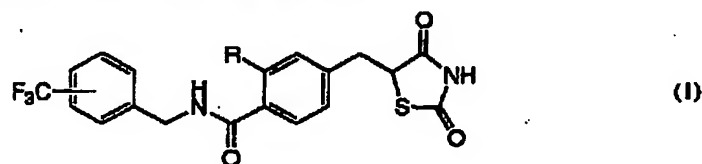
#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病患者の大多数を占めるインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)においてはインスリン抵抗性を改善し、安全性の高い有効な血糖低下薬が強く望まれている。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用を有する安全性の高い薬物に関して鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体が優れた血糖低下作用、脂質低下作用を有することを見出し本発明を完成した。

#### 【0005】即ち本発明は一般式(1)



[式中、Rは水素、炭素数1～3の低級アルコキシ基を示す]で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩である。

【0006】本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム

塩など)、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩があげられる。

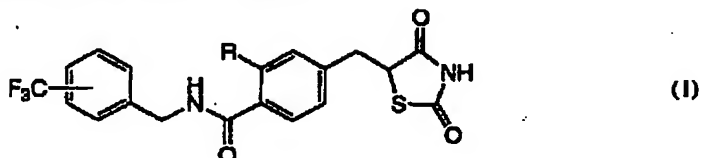
【0007】また、本発明における一般式(1)には、チアゾリジン部分に基づく光学異性体があるが、そのような異性体及び混合物はすべてこの発明の範囲内に包含されるものとする。

【0008】本発明において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1~4のものが挙げられる。「低級ア \*

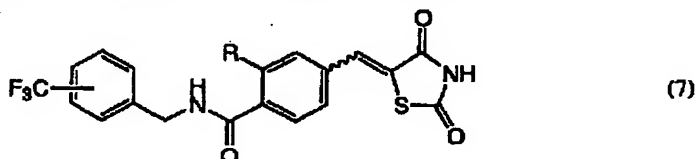
\*ルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1~3のものが挙げられる。

【0009】本発明によれば上記一般式(1)である化合物は以下の方法により製造することができる。

【0010】一般式(1)である化合物は、一般式(7)の化合物を還元することにより製造することができる。



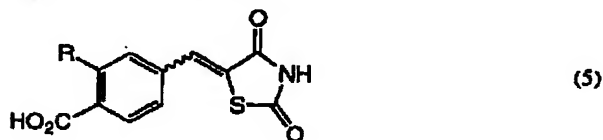
[式中、Rは水素、炭素数1~3の低級アルコキシ基を※ ※示す]



[式中、Rは前述の通り]

【0011】反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等中、あるいはそれらの混合溶媒中で、室温~加熱下、パラジウム/炭素等の触媒存在下に常圧~4kg/cm<sup>2</sup>で水素添加することにより行うことができる。あるいは有機溶媒、例えばエタノール等中、又は水との混合溶媒中で、室温~加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うこ

【0012】一般式(7)である化合物は一般式(5)の化合物に一般式(6)の化合物を作用させることにより製造することができる。

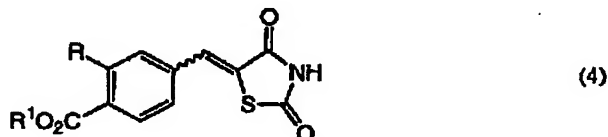


★ [式中、Rは前述の通り]



【0013】反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で、縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要ならば有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷~室温で行うことができる。

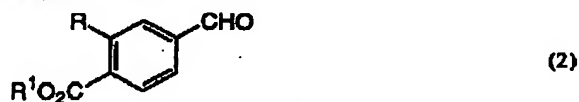
【0014】一般式(5)である化合物は下記一般式(4)の化合物を加水分解することにより製造できる。



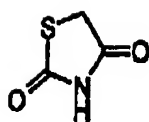
[式中、Rは前述の通りであり、R<sup>1</sup>は炭素数1~4の低級アルキル基を示す] 反応は酸性、又はアルカリ性条件下で、反応温度としては冷却下~溶媒還流温度で行うことができ、例えば、酢酸と濃塩酸の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。

【0015】一般式(4)である化合物は下記一般式

☆ (2)の化合物に式(3)の化合物を作用させることにより製造できる。



[式中、R、R<sup>1</sup>は前述の通り]



(3)

【0016】反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等中で、反応温度としては室温～溶媒還流温度で行うこともできるが、溶媒還流温度が好ましい。また触媒として、二級アミン（ピペリジン等）あるいは酢酸塩類（酢酸アンモニウム等）と酢酸の添加も好適である。また無溶媒で塩基（酢酸ナトリウム、ピペリジン等）と共に加熱することによって行うことができる。

#### 【0017】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

DMF                      N, N-ジメチルホルムアミド  
<sup>1</sup>H NMR                  プロトン核磁気共鳴スペクトル  
d<sub>6</sub>-DMSO                重水素化ジメチルスルホキシド  
MS                        質量スペクトル

#### 【0018】実施例1

4-（2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）  
メチル安息香酸メチル

【0019】テレフタルアルデヒド酸メチル（5.00 g）、チアゾリジン-2, 4-ジオン（4.28 g）および酢酸ナトリウム（6.02 g）の混合物を攪拌下 135～140℃に加熱した。冷後、アセトン-水（1：4）混合液（300ml）を加え結晶を濾取し、アセトン-水（1：4）混合液で洗浄した後、乾燥し、目的化合物を結晶として7.01 g（92%）得た。

【0020】<sup>1</sup>H NMR（d<sub>6</sub>-DMSO），δ：  
3.87（3H, s）、7.58（1H, s）、7.69（2H, d, J = 8.3Hz）、8.03（2H, d, J = 8.3Hz）

#### 【0021】実施例2

2-メトキシ-4-（2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）メチル安息香酸メチル

【0022】4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル（1.1g）、チアゾリジン-2, 4-ジオン（800mg）、酢酸アンモニウム（873mg）、酢酸（2.0ml）、ベンゼン（30ml）の混合物をディーンスターク脱水装置

-イリデン）メチル安息香酸メチル（2.00 g）の酢酸-濃塩酸（1：1，60ml）懸濁液を3時間加熱還流した。冷後、反応液を水（120ml）に注ぎ、結晶を濾取し、水洗後、乾燥し、目的化合物を結晶として1.81 g（96%）得た。

【0026】<sup>1</sup>H NMR（d<sub>6</sub>-DMSO），δ：  
7.71（2H, d, J = 7.8Hz）、7.84（1H, s）、8.05（2H, d, J = 7.8Hz）、12.73（1H, br）、13.19（1H, br）

#### 10 【0027】実施例4

2-メトキシ-4-（2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）メチル安息香酸

【0028】実施例2の化合物から実施例3と同様にして目的化合物を得た。

【0029】<sup>1</sup>H NMR（d<sub>6</sub>-DMSO），δ：  
3.87（3H, s）、7.20（1H, d, J = 7.8Hz）、7.36（1H, s）、7.75（1H, d, J = 7.8Hz）、7.82（1H, s）、12.71（1H, br）、12.87（1H, br）

#### 20 【0030】実施例5

N-（2-トリフルオロメチルベンジル）-4-（2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）メチルベンズアミド

【0031】4-（2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）メチル安息香酸（1.00 g）、2-トリフルオロメチルベンジルアミン（703mg）の無水DMF（10 ml）溶液にアルゴン雰囲気、氷冷攪拌下シアノリン酸ジエチル（0.64ml）、トリエチルアミン（0.59ml）を加え、そのまま30分間攪拌した。その後室温で8時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥し、目的化合物を結晶として1.55 g（95%）得た。更にこのものをメタノールから再結晶し、淡黄色プリズム晶として精製した目的化合物を得た。融点 23.0.0～231.0℃

#### 【0032】

元素分析値（%）：C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S として

	C	H	N
計算値	56.16	3.22	6.89

実施例	トリフルオロメチル基の結合位置	R	融点 (°C) (再結晶後)	組成式	元素分析値 (%) 計算値/実測値 C H N
6	3位	H	210.0~212.0 (メタノール)	$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3S$	56.16 3.21 6.89 55.55 3.49 6.88
7	4位	MeO	196.5~198.5 (メタノール)	$C_{12}H_{15}F_3N_2O_4S$	55.04 3.46 6.42 54.75 3.37 6.36

## 【0035】実施例8

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチルベンズアミド

【0036】4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル安息香酸 (990mg)、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (720mg) のDMF (12ml) 溶液に室温攪拌下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (920mg) を加え、そのまま8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥した。得られた結晶をエタノールから再結晶し、淡黄色針状晶として精製した目的化合物を 490mg (30%) 得た。融点 231.0 ~ 233.0 °C

MS (m/z): 406 (M<sup>+</sup>)

## 【0037】実施例9

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチルベンズアミド

【0038】N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチルベンズアミド (1.13 g) を酢酸エチル-エタノール (1:1, 100ml) に懸濁し、室温、3.5kg/cm<sup>2</sup> \* 30

\* に加圧下10%パラジウム/炭素 (1.13 g) で水素化した。反応液を濾過、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン-酢酸エチル=3:2) で精製し、目的化合物を結晶として1.02 g (90%) 得た。更にこのものを塩化メチレンから再結晶し、無色プリズム晶として精製した目的化合物を得た。融点 163.0~164.0 °C

## 【0039】

元素分析値 (%) :  $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3S$  として

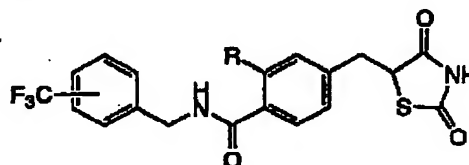
	C	H	N
計算値	55.88	3.70	6.86
実測値	55.77	3.54	6.85

## 【0040】実施例10~12

実施例9と同様にして表2の化合物を得た。

## 【0041】

## 【表2】



実施例	トリフルオロメチル基の結合位置	R	融点 (°C) (再結晶後)	組成式	元素分析値 (%) 計算値/実測値 C H N
10	3位	H	124.5~126.5 (エーテル-ヘキサン)	$C_{11}H_{15}F_3N_2O_3S$	55.88 3.70 6.86 55.84 3.69 6.80
11	4位	H	アモルファス (カラム精製)	$C_{11}H_{15}F_3N_2O_3S$	55.88 3.70 6.86 55.80 3.65 6.83
12	4位	MeO	アモルファス (カラム精製)	$C_{12}H_{17}F_3N_2O_4S$	54.79 3.91 6.39 54.63 3.84 6.19

## 【0042】試験例1

遺伝性肥満マウス (C57BL ob/ob) を用い、試験前に尾静脈より採血して血糖値を測定した。血糖値に差がないように群分けし、実施例9, 10, 11, 及び12の化※

※ 化合物を10mg/kg の用量で5日間経口投与した。次いで耐糖能試験を一晩絶食した後、グルコースの2 g/kgを経口投与し、0分、30分及び60分の血糖値を測定することにより実施した。血糖低下率は下記式より求めた。

血糖低下率(%) =

{(ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和)  
- 各群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和}

----- x 100  
(ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和)

【0043】結果を表3に示す。これらの結果より、本  
発明化合物は強力な血糖低下作用を有することが示され  
た。

10

【0044】

【表3】

化 合 物	血糖低下率 (%)
実施例 9	38
実施例 10	46
実施例 11	28
実施例 12	32

フロントページの続き

(72)発明者 角田 雅樹  
栃木県下都賀郡野木町友沼5932